Et je crois qu'il faut dire «variété» et non «mutation», car il est préférable de réserver ce dernier non à l'espèce modifiée par le passage d'un niveau à un autre.

Après ce qui vient d'être exposé, on peut dire, sans être trop téméraire, que l'espèce *Brocchii* de Deshayes tombe pour faire place à une variété de *tuberculosum* de Lamarck.

Mon maître, M. Stanislas Meunier, et M. Cloez, auxquels j'ai fait part préalablement de ces observations, m'ont fait l'honneur de partager cette manière de voir et m'ont donné de précieuses indications. Je leur en témoigne ici toute ma reconnaissance.

Mécanisme de l'immunité des Serpents contre la Salamandrine,

par Mme M. Phisalix,

chef adjoint au laboratoire colonial du Muséum.

En montrant dans une communication précédente [1] la grande immunité des serpents (*Vipera aspis*, *Coluber lævis*, *Tropidonotus natrix* et *Viperinus*) pour la Salamandrine, je n'ai fait qu'indiquer le rôle protecteur de leur sérum qui détruit l'effet convulsivant et mortel du poison spécifique de la Salamandre.

C'est le mécanisme intime de cette immunité que j'ai recherché et qui fait l'objet de cette note.

I. Action protectrice du sérum de Serpents contre la Salamandrine.

Pour protéger une Vipère de 45 à 60 grammes ou un Cobaye de 400 à 450 grammes contre la dose de 1 milligramme de Salamandrine, qui est mortelle pour chacun d'eux, il faut environ 2 centimètres cubes de sérum de Vipère ou de Couleuvre.

Or, cette quantité de sérum qui, injectée seule, n'a pas d'effet immédiat sur les Serpents, tue au contraire le Cobaye, avec les symptômes de l'envenimation vipérique.

Il est donc curieux de constater que, par le simple mélange des doses respectivement mortelles de sérum et de Salamandrine, on prévienne la mort de l'animal inoculé.

Les expériences suivantes comparées à celles que j'ai exposées dans la première note et où la Salamandrine est employée seule, montrent à la fois

[1] Immunité naturelle des Serpents contre les venins des Batraciens et en particulier contre la Salamandrine. *C. R. Ac. des Sc.*, 29 mars 1909.

l'action protectrice de ce sérum, et le parallélisme de cette action chez les animaux résistants comme la Vipère et les animaux sensibles comme le Cobaye.

Expérience I. Une Vipère Aspic pesant 43 grammes reçoit sous la peau du dos le mélange de 2 centimètres cubes de sang frais de couleuvre à collier et de 1 milligramme de chlorhydrate de Salamandrine.

Elle ne manifeste qu'un peu d'agitation au moment de la piqûre; puis bientôt on la voit arpenter rapidement sa cage en faisant vibrer la langue, s'arrêter en ondulant sur place, prendre des allures tout à fait agressives, se précipitant avec fureur vers l'observateur au moindre déplacement de celui-ci. Elle manifeste en un mot une tonicité plus grande qu'à l'ordinaire et qui se prolonge pendant une heure et demie, sans qu'il apparaisse à *aucun moment d'état spasmodique ni de symptômes convulsifs*. Elle n'a rien présenté d'anormal par la suite pendant plus d'un mois d'observation suivie.

Expérience II. Un Cobaye pesant 400 grammes reçoit sous la peau de l'aine un mélange de 2 centimètres cubes de sérum de Couleuvre à collier et de 1 milligramme de chlorhydrate de Salamandrine.

L'animal aussitôt reste immobile dans la position où on le place, court normalement si on l'arrête, pour reprendre ensuite sa tranquillité; mais la température, suivie régulièrement, montre une hypothermie moyenne et passagère : au bout de 30 minutes, la température s'était abaissée de 38°9 à 37°2, ce qui est un effet du sérum de Couleuvre, pour remonter ensuite progressivement à la normale. Le lendemain, l'animal ne présentait plus qu'une escharre cutanée au point d'inoculation.

Et, fait important à signaler, si on chauffe le sérum à 58 degrés pendant 15 minutes, c'est-à-dire dans les conditions qui en altèrent la substance toxique, on détruit par là même son pouvoir protecteur contre la Salamandrine. Ce pouvoir est donc dû à la substance toxique du sérum : quelle est-elle?

M. C. Phisalix a montré [1] que la toxicité du sang des Batraciens et des

[1] Recherches sur la toxicité du sang du Crapaud commun (en coll. avec G. Bertrand). *Arch. de Physiol.*, 5e série, p. 511-517.

Toxicité comparée du sang et du venin du Crapaud, considérée au point de vue de la secrétion interne des glandes cutanées de cet animal (en coll. avec G. Bertrand). *C. R. Biol.*, 1893.

Toxicité comparée du sang et du venin de la Vipère (en coll. avec G. Bertrand). *Arch. de Physiol.*, janvier 1894.

Remarques sur la toxicité du sang de Cobra Capello (en coll. avec G. Bertrand). *C. R. Biol.*, juillet 1896.

Sur la présence du venin en nature dans le sang de Cobra. *Bull. du Muséum*, 1902, p. 204.

Recherches expérimentales sur le venin de Scorpion. *Bull. du Muséum*, 1896, n° 2.

Serpents et même des Arachnides comme le Scorpion est spécifique, et que, employés à doses convenables, le sang ou le sérum de ces animaux tue les animaux sensibles avec les mêmes symptômes que leur venin; en particulier, le sang de la Vipère et de la Couleuvre contient de l'échidno-toxine, aussi toxique que celle du venin.

J'ai vu de même qu'on peut déceler la présence dans le sang de la Salamandre des deux poisons cutanés à effets opposés, si on emploie des réactifs physiologiques sensibles [1].

II. Action protectrice du venin de Vipère contre la Salamandrine.

Si l'échidno-toxine est bien la substance du sérum qui empêche la convulsion salamandrique, on devra obtenir les mêmes effets en lui substituant une quantité équivalente de venin de Vipère. Or, c'est précisément ce qu'on observe : o milligr. 75 de venin de Vipère (pesé sec) préviennent la mort et éteignent, aussi bien chez la Vipère que chez le Cobaye, la convulsion salamandrique : la Vipère reste dans son état normal et le Cobaye ne manifeste qu'une hypothermie passagère et une action locale digestive, comme avec le sérum de Couleuvre.

De même encore que pour le sérum, si on chauffe la solution de venin dans les conditions qui atténuent l'échidno-toxine (80 degrés pendant 15 minutes, par exemple), on lui fait perdre son pouvoir protecteur, et d'autant plus complètement que l'atténuation a été poussée plus loin. Les expériences suivantes montrent encore ce fait et le parallélisme d'action chez les animaux résistants et les animaux sensibles.

Expérience III. Une Vipère Aspic pesant 61 grammes reçoit sous la peau du dos le mélange de 1 milligramme de venin chauffé et de 1 milligramme de chlorhydrate de Salamandrine.

Les effets se déroulent identiquement comme avec la Salamandrine injectée seule : phénomènes spasmodiques au début, crise tétanique au bout de 20 minutes et mort en paralysie flasque au bout de 30 minutes; cœur dont le ventricule est arrêté en *systole*.

Expérience IV. Un cobaye pesant 320 grammes reçoit dans l'abdomen le mélange de o milligr. 75 de venin de vipère et de 1 gr. 12 de chlorhydrate de Salamandrine.

Aussitôt il est pris d'agitation, babille, tremble, est secoué de petites convulsions cloniques, puis la crise tétanique éclate au bout de 7 minutes, et se prolonge jusqu'à la mort du sujet, qui survient au bout de 20 minutes pendant la phase convulsive, et le laisse en état de rigidité cadavérique.

[1] Thèse. Paris, 1900.

III. Antagonisme physiologique de l'Échidno-toxine et de la Salamandrine.

Pour que le sérum ou le venin exercent leur action protectrice, il est nécessaire qu'ils soient mélangés à la solution de Salamandrine avant l'inoculation, ou inoculés au même endroit : c'est ainsi qu'une Vipère ou un Cobaye qui ont reçu des doses respectivement toxiques de venin dans l'abdomen et de Salamandrine sous la peau, soit en même temps, soit à intervalle, ne sont nullement protégés.

D'après cette condition, on pourrait penser à une action chimique détruisant les deux substances toxiques ou les immobilisant en composés insolubles ou moins diffusibles. Mais il est aisé de montrer qu'elles conservent leur individualité et ne se neutralisent pas réciproquement par action chimique : effectivement, dans le *mélange non chauffé,* l'échidno-toxine se manifeste par l'un de ses symptômes caractéristiques, l'*hypothermie;* quant à la Salamandrine qui, chauffée seule, résiste à l'ébullition, elle se manifeste dans le *mélange chauffé* à la température d'atténuation de l'échidno-toxine, tout comme si on avait chauffé séparément le sérum ou le venin.

Si le mélange est nécessaire c'est que l'action des deux substances employées à doses si fortement mortelles doit s'exercer au même moment sur les cellules sensibles pour éteindre suffisamment leur action. Or, quand on injecte séparément leurs deux solutions, la Salamandrine (alcaloïde qui forme des sels cristallisables) est plus rapidement absorbée que l'échidnotoxine, substance albuminoïde; de plus, l'action convulsivante de la Salamandrine est, sur la plupart des animaux, plus précoce que la paralysie échidnique. Par le mélange, l'absorption est régularisée; les principes antagonistes parviennent en temps utile aux cellules pour que leurs effets opposés s'annulent. Et ce qui confirme cette interprétation, c'est que chez les animaux, comme la Grenouille, où le symptôme initial salamandrique, au lieu d'être la convulsion, est la paralysie, le sérum ou le venin ne font qu'ajouter leur paralysie propre à celle du second poison; la mort survient rapide, avec ou sans convulsions, suivant les doses respectives de venins mélangés.

Dans toutes ces expériences, j'ai employé à dessein des doses toujours égales ou supérieures aux doses minima mortelles, afin de montrer plus nettement l'effet antagoniste des poisons: mais il faudrait modifier les doses pour passer du domaine toxicologique dans le domaine thérapeutique.

Car, s'il s'agissait par exemple non plus de protéger un Serpent contre un repas trop copieux de Salamandres, mais un animal sensible contre les effets d'une morsure de Vipère, il serait nécessaire d'abaisser notablement la dose du convulsivant, et il suffirait d'arriver à temps, comme d'ailleurs avec toutes les médications antitoxiques ou antivenimeuses.

La Salamandrine, qui a de grandes analogies avec la Strychnine, s'en rapproche encore par son action anti-paralysante et pourrait donc être employée comme elle pour combattre la paralysie vipérique. On sait en effet que Mueller en Australie a, en 1888, découvert cette propriété intéressante de la Strychnine, qu'il l'a appliquée et qu'elle a été, sur les conseils de Fayrer, également employée aux Indes anglaises vers 1893. Si les résultats de cette méthode n'ont pas été aussi concluants que l'espérait l'auteur, c'est que la Strychnine ne combat qu'un symptôme et que le mécanisme de la mort n'est pas le même avec tous les venins; mais il n'en conserve pas moins son intérêt théorique au point de vue général des phénomènes de l'immunité.

De l'ensemble de cette étude, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Le sérum et le venin de la Vipère et des Couleuvres, mélangés à doses mortelles avec une dose également mortelle de chlorhydrate de Salamandrine, empêchent la mort et la convulsion caractéristique due à cette substance, et cela, aussi bien chez les animaux doués d'immunité naturelle (Serpents) que chez les animaux sensibles (Cobaye).

2° C'est à l'antagonisme physiologique entre la substance paralysante du sérum et du venin de Vipère, l'*échidno-toxine,* et la substance convulsivante du venin de Salamandre, la *Salamandrine,* qu'est due la haute immunité des Serpents, et non à une neutralisation chimique des poisons.

3° La Salamandrine pourrait, comme la Strychnine, être employée à la dose médicamenteuse pour combattre la paralysie consécutive aux morsures des Vipères.